

# Naha ja nahaaluskoega piirdunud intravaskulaarne lümfoom. Haigusjuhu kirjeldus

Liisi Šahmatova<sup>1</sup>, Maire Karelson<sup>1</sup>,  
Triin Erm<sup>2</sup>, Mari Punab<sup>3</sup> –

<sup>1</sup>TÜ ja TÜ Kliinikumi nahakliinik,

<sup>2</sup>TÜ ja TÜ Kliinikumi patoloogiateenistus,

<sup>3</sup>TÜ patoloogia ja kohtuarstiteaduse  
instituut ja TÜ Kliinikumi hematoloogia-  
onkoloogia kliinik

**Võttesõnad:** mitte-Hodgkini lümfoom,  
B-rakud, nahainduratsioon

**Intravaskulaarne lümfoom on harva esinev väga maliigne mitte-Hodgkini lümfoom, mida iseloomustab suurte neoplastiliste B-rakkude akumulatsioon veresoontes. Haiguse kliiniline manifestatsioon võib olla äärmiselt varieeruv. Kõige sagedamini on kasvajasest protsessist haaratud nahk ja kesknärvisüsteem. Diagnoos põhineb histoloogilisel ja immunohistokeemilisel uuringul, millega tuvastatakse kasvajaselised B-lümfotsüüdid veresoonte valendikes. Ravi on sarnane nodaalsete B-suurrakuliste lümfoomide puhul kasutatavaga. Artiklis on esitatud naha ja nahaaluskoega piirdunud intravaskulaarse lümfoomi haigusjuht, mis avaldus laudkõva infiltraadina alajäsemetel.**

## KIRJANDUSE ÜLEVAADE

Intravaskulaarne lümfoom on mitmekülgse kliinilise pildiga mitte-Hodgkini lümfoom, mis on põhjustatud valdavalt blastsete B-lümfotsüütide proliferatsioonist väikeste veresoonte valendikes (1, 2). Esimest korda kirjeldasid seda haigust Pfleger ja Tappeiner

1959. aastal süsteemse proliferatiivse angioendoteliomatoosi nime all ning kuni immunohistokeemiliste uuringute kasutuselevõtni arvati, et see on tingitud maliigsete endoteelirakkude vohamisest, mistõttu on kasutatud ka maliigse angioendoteliomatoosi mõistet (3). 2005. aastal WHO ja Euroopa vähiorganisatsiooni EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) poolt vastu võetud üle maailma aktsepteeritud nahalümfoomide klassifikatsiooni alusel liigitatakse intravaskulaarne lümfoom primaarsete naha difuussete B-suurrakuliste lümfoomide hulka (1). Vaatamata sellele on kirjeldatud ka üksikuid T-lümfotsütaarseid intravaskulaarse lümfoomi juhte (4). Kirjanduse andmetel on 2007. aastani diagnoositud maailmas kokku üle 300 intravaskulaarse lümfoomi, nendest suurem osa Aasias (5).

Patsientide keskmine vanus haiguse diagnoosimisel on 66–70 aastat (4, 6). Esinemissageduses puudub sugudevaheline erinevus (5, 6). Enamasti on intravaskulaarne lümfoom agressiivse kuluga dissemineeritud haigus, kuid esineb ka vaid nahaga piirdunud juhte (1). Euroopas korraldatud kahe uuringu alusel esineb nahahaaratust ligikaudu 40%-l intravaskulaarse lümfoomiga patsientidest ning nendest 36–67%-l piirdub haigus vaid nahaga (3, 4). Lisaks nahale on sagedasemateks kasvajapaikmeteks veel närvisüsteem, maks, põrn, luuüdi ja kopsud (1, 3, 4). Erinevalt Euroopas diagnoositud haigusjuhtudest avaldub Aasias intravaskulaarne lümfoom 73–100%-l patsientidest hemofagotsütaarse sündroomina, kui kaasneb

luuüdi haaratus, palavik, hepatosplenomegalia ja trombotsütopeenia (6).

Tänapäevani puuduvad täpsed objektiivse leiu kriteeriumid intravaskulaarse lümfoomi iseloomustamiseks (4). Kirjanduse andmetel peetakse kõige tüüpilisemaks nahanähuks reitel või kehatüvel paiknevaid violetseid ja erütematoosseid teleangiektaatilisi laike ning naaste, kuid nahaleid võib olla äärmiselt heterogeenne (1). Kasvajakoldeid võib leida nahalt üle kogu keha. Lisaks eespool nimetatutele, on kirjeldatud veel järgmisi nahamuutusi: violetsed või erütematoossed sõlmed, haavandunud sõlmed, apelsinikoorefenomen, erütematoosne või violetne nahainduratsioon. Haiguse kulgu on sageli retsidiveeruv: nahanähud ilmuvad ja taanduvad spontaanselt ja nii mitu korda. Sellist nahakollete käitumist seostatakse väikeste veresoonte siseste trombid tekke, nende rekanalisatsiooniga ja neovaskularisatsiooniga (3, 4). Nahaga piirduvate haigusvormide korral leitakse laboratoorseses analüüsis järgmisi nihkeid: laktaadi dehüdrogenaasi kontsentratsiooni suurendamine, aneemia ja settereaktsiooni kiirendamine, mida esineb vastavalt 75%-l, 50%-l ja 44%-l patsientidest (4).

Haiguse diagnoosimiseks on obligatoorne teostada ekstsissioonbiopsia kahjustunud nahast ja nahaaluskoest koos histoloogilise ja immunohistokeemilise uuringuga. Intravaskulaarse lümfoomi patognoomiliseks tunnuseks peetakse suurte atüüpiliste lümfoidsete rakkude proliferatsiooni pärisnaha ja nahaaluskoel laienenud kapillaarides ja postkapillaarsetes veenulites. Jagunevad kasvajakarakud võivad põhjustada veresoonte oklusiooni. Immunohistokeemilistel uurin-gutel leitakse rakupinnal B-lümfotsüütidele iseloomulikke markereid: CD19, CD20, CD22, CD79a, CD5, CD10 (1, 2).

Haiguse kulgu sõltub kasvajalise protsessi ulatusest. Selektiivse nahahaaratuse puhul on prognoos parem kui ekstrakutaanse koe kahjustuse korral, 3 aasta elulemus on vastavalt 56% ja 22% (1). Arvestades haiguse kiiret progressiooni ja halba prognoosi, on

kõigile intravaskulaarse lümfoomiga patsientidele näidustatud süsteemne kombineeritud ravi tsüklofosfamiidi, adriamütsiini, vinkristiini ja prednisolooniga (CHOP-skeem). Kuna kasvajakarakud ekspresseerivad markerit CD20, siis uueks elulemust parandavaks ravimiks peetakse rituksimabi. Rituksimabi kombinatsiooni koos CHOP-skeemi ravimitega nimetatakse R-CHOP-iks (3).

## HAIGUSJUHT KIRJELDUS

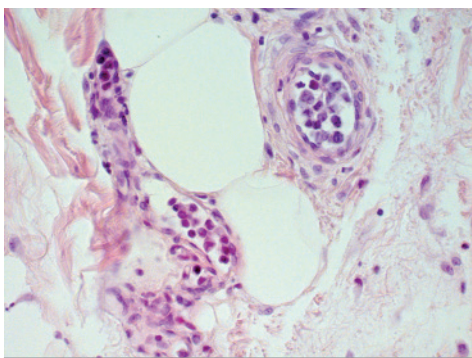
72-aastane naispatsient hospitaliseeriti 04.01.2010 TÜ Kliinikumi nahakliinikusse alajäsemetel paikneva laudkõva infiltraadiga põhjuse selgitamiseks. Haigel esines anamneesis 2007. ja 2008. aastal reite sisepindadel kuumava erüteemina kaks lööbimise episoodi, mis taandusid täielikult paari nädalaga iseenesest. 2009. aasta novembris tekkis erüteem reite sisepindadele kolmandat korda, kuid seekord taandumistendents puudus. Punetus laienes ajajooksul, nahk muutus tihkeks ja valulikuks ning hakkas õhtuti sügelema. Objektiivselt esines reite ees-, sise- ja tagapindadel sümmeetrilise paigutusega, lillaka varjundiga, ebaühtlase intensiivsusega võrgustikulaadne, halvasti piirdunud erüteem, mis ulatus kuni sääre keskosani. Lähemal vaatlusel võis näha teleangiektasiasid (vt foto 1 ja 2). Lööbinud nahk oli palpatoorselt kividkõva ja valulik. Nädala möödudes arenes nimetatud piirkondadesse apelsinikoorefenomen.



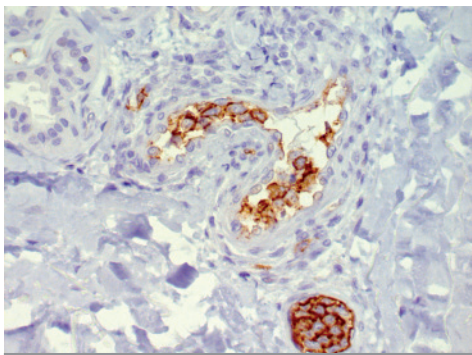
**Foto 1.** Violetse varjundiga ebaühtlase intensiivsusega sümmeetrilise paigutusega erüteem reite ja sääre tagapindadel.



**Foto 2.** Liviidne, halvasti piirdunud võrgustik ulatub reie eespindele. Vasakul reiel tehtud nahabiopsia.



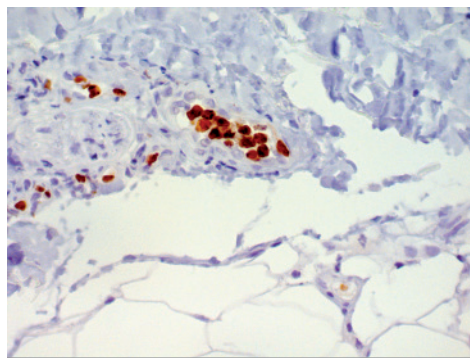
**Foto 3.** Atüüpilised suured blastid rakud veresoonte valendikes (hematoksüliin-eosiinvärv, 40 x suurendus).



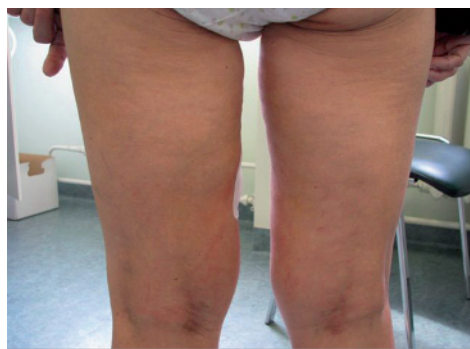
**Foto 4.** Atüüpilised rakud värvuvad B-lümfootsüütide markeriga CD20.

Kaasuvate haigustena esinesid patsiendil kõrgvererõhktõbi ning hüpotüreosis, mistõttu ta tarvitas regulaarselt nitrendipiini ja levotüroksiini. Enne hospitaliseerimist nahakliinikusse oli reumatoloog teinud analüüsides uuringute alusel välistatud süsteemse sidekoehaigus ning süva-veenipatoloogia. Kuna hüpotüreosis oli asendusraviga korrigeeritud, siis endokrinoloog ei seostanud nahaleidu kilpnäärme patoloogiaga. Ambulatoorne ravi süsteemse loratadiini, klindamütsiini ja paikse klobetasoolpropionaatsalviga osutus ebaefektiivseks.

Nahakliinikus määratud analüüsides ilmnid viited suurenenud rakkude destruksioonile: alkaalse fosfataasi, laktaadi dehüdrogenaasi ja  $\beta_2$ -mikroglobuliini kontsentratsioonid olid suurenenud, teiste analüüsides tulemused jäid referentsväärtuste piiridesse. Pannikulidikahtluse tõttu tehti ekstsisioonbiopsia vasaku reie mediaal-



**Foto 5.** Värv, mis näitab Ki 67 ekspressiooni blastsetes rakkudes.



**Foto 6.** Nahalööve ja -induratsioon on pärast kaheksat keemiaravikuuri taandunud.

selt pinnalt. Histoloogilisel uuringul tulid *dermis*’e ja subkutaanse rasvkoe kapillaarides ning postkapillaarsetes veenulites nähtavale suured blastoidsed hüperkroomse tuumaga kohati sedastatava ühe kuni kahe tuumakesega rakud, mis immunohistokeemiliselt värvusid positiivselt CD20 suhtes (vt foto 3 ja 4). Rakkude proliferatsiooni aktiivsuse marker Ki67 ekspresseerus 100%-s rakkudest (vt foto 5). Kliinilise pildi, morfoloogilise leiu ja immunohistokeemiliste uuringute alusel jäi lõplikuks diagnoosiks intravaskulaarne lümfoom ning patsient suunati edasisteks uuringuteks ja raviks TÜ hematoloogia-onkoloogia kliinikusse. Tehtud uuringute (luuüdi tsütoloogia, kompuutertomograafia kaelast, rindkerest, kõhukoopast ja väike-sest vaagnast) alusel leidis kinnitust kasvaja-lise protsessi piirdumine ainult nahaga. Alustati ravi R-CHOP raviskeemi järgi.

Kaheksa keemiaravikuuriga taandus reitelt induratsioon (vt foto 6), histoloogilisel kordusuuringul kasvajalisi rakke nähtavale ei tulnud.

#### KOKKUVÕTE

Intravaskulaarne lümfoom esineb harva ja sel on väga varieeruv kliiniline pilt. Kirjeldatud haigusjuht oli meile täiendav kogemus, mis näitas, et väljendunud nahainduratsiooni puhul tuleb diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil pannikuliitide kõrval mõelda ka primaarsele nahalümfoomile. Naha süvastruktuuride haaratuse tõttu ei piisa sellises olukorras puurbiopsiast, vaid on vaja teha ekstsisioonbiopsia koos koetüki histoloogilise ja immunohistokeemilise uuringuga.

*liisi.sahmatova@kliinikum.ee*

#### KIRJANDUS

1. Willemse R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768–85.
2. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *Cutaneous Pathol* 2005;32:647–74.
3. Röglin J, Böer A. Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory disease of the skin. *Brit Dermatol* 2007;157:16–25.
4. Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the ‘cutaneous variant’. *Brit Haemat* 2004;127:173–83.
5. Matsue K, Asada N, Takeuchi M, et al. A clinicopathological study of 13 cases of intravascular lymphoma: experience in a single institution over a 9-yr period. *Europ Haematol* 2007;80:236–44.
6. Shimada K, Kinoshita T, Naose T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009;10:895–902.

#### SUMMARY

##### **Intravascular lymphoma restricted to skin and subcutaneous tissue: a case history**

**Key words:** non-Hodgkin lymphoma, B-cells, skin induration

Intravascular lymphoma is a rare non-Hodgkin lymphoma characterised by the growth of neoplastic B-cells within blood vessels. The disease preferably affects the skin, presenting very heterogeneous clinical findings, and the nervous system. For correct diagnosis, excision biopsy with histological and immunohistochemical examination of the lesion is mandatory.

Multiagent chemotherapy is the preferred mode of treatment.

We report a 72-year-old female who had suffered from waxing and waning burning erythema on the thighs over two years. Clinical examination disclosed livid reticular teleangiectatic bone-hard erythema that was located symmetrically on the medial and posterior aspects of the thighs. The investigations conducted verified the diagnosis of intravascular lymphoma that was restricted only to the skin. The patient received eight courses of chemotherapy (R-CHOP scheme) and skin changes disappeared.

In case of extremely hard cutaneous induration it is essential to consider primary skin lymphoma.